

مقدمه

ناباروری به صورت عدم توانائی در حاملگی پس از یک سال مقاربت منظم و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری تعریف می‌شود (۱،۲). شیوع ناباروری در جوامع مختلف ۱۴-۱۲٪ است. ناباروری مشکلی شایع است که اثرات مهم اقتصادی، روانی و اجتماعی دارد (۱). از آغاز به‌کارگیری تکنیک لقاح آزمایشگاهی (IVF) برای درمان ناباروری، بیش از ۲۵ سال می‌گذرد و در طول این زمان در همه جنبه‌های تکنیک‌های کمک باروری (ART) پیشرفت‌های زیادی ایجاد شده است (۳). اهدای تخمک^۲، روشی است که طی ۲۰ سال اخیر به گونه موفقیت‌آمیزی در برنامه‌های کمک باروری (ART) استفاده می‌شود (۴). اندیکاسیون‌های متعددی برای استفاده از تخمک اهدائی عنوان می‌شوند نظیر نارسایی زودرس تخمدانی (۵-۸)، ناباروری مرتبط با سن بالا (۵،۷،۸)، احتمال انتقال بیماری ژنتیکی (۴،۷،۹)، کاهش عملکرد تخمدان (۶،۷،۹)، عدم دریافت تعداد کافی تخمک طی سیکل‌های مکرر تحریک تخمک‌گذاری (۹)، عدم لانه‌گزینی جنین و وقوع حاملگی طی سیکل‌های متوالی انتقال جنین (۵،۶). طبق نتایج مطالعات موجود هنگامی که از تخمک حاصل از زنان جوان اهداکننده برای تشکیل جنین جهت انتقال به زنان گیرنده تخمک مسن استفاده می‌شود، میزان بارداری و لانه‌گزینی معادل زنان جوانتر می‌باشد؛ همچنین به دنبال استفاده از اهدای تخمک، تعداد سقطها و آنومالی‌های کروموزومی به گونه چشمگیری کاهش می‌یابد که خود موید این نکته است که رحم مسئول نتایج ضعیف باروری در زنان با سن بالا نیست (۱۰). از سوی دیگر به نظر نمی‌رسد که موفقیت بارداری با سن گیرنده‌های تخمک اهدایی یا اندیکاسیون استفاده از آن تغییر کند (۷).

برخی مطالعات نتایج استفاده از تخمک اهدایی را در لقاح آزمایشگاهی - انتقال جنین (IVF-ET)^۴ در بیماران با نارسایی زودرس تخمدان، بیماران با پاسخدهی تخمدانی ضعیف^۵ و در زنان مسن بررسی کرده‌اند (۱۱-۱۵) نظیر مطالعه Sheffer-Mimouni که در آن ۱۷۰ زن که به دنبال اهدای تخمک باردار شده بودند بررسی شدند و عواملی که بر نتایج حاملگی این گروه بیماران تأثیر داشت ارزیابی شد (۶). بعضی مطالعات نیز نتایج حاملگی در بیماران دچار نارسایی زودرس تخمدان (POF)^۶ را در مقایسه با بیماران که فعالیت تخمدانی داشته و به علل دیگر از تخمک اهدایی استفاده می‌کردند بررسی نموده‌اند (۱۱،۱۵) نظیر مطالعه Saranti و همکاران که بیماران براساس اندیکاسیون استفاده از تخمک اهدایی، سن و روش درمان در گروه‌های مختلف بررسی شدند (۱۲) و مطالعه Remohi و همکاران که نتایج حاملگی را در ۳۹۷ گیرنده تخمک بررسی کردند و دریافتند که اندیکاسیون استفاده از تخمک اهدایی بر نتایج تأثیری نداشت (۱۳). با توجه به گزارشات متفاوت در زمینه عوامل تأثیرگذار بر فرایند اهدای تخمک و اهمیت این روش در درمان ناباروری، این مطالعه برآن است تا اثرات و موفقیت اهداء تخمک در سیکل‌های انتقال جنین - لقاح آزمایشگاهی (IVF-ET) در زنانی که دچار نارسایی زودرس تخمدان شده‌اند و نیز در زنانی که به علل دیگر از اهداء تخمک استفاده کرده‌اند بررسی و مقایسه نماید.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت آینده‌نگر در پژوهشکده رویان در فاصله سال‌های ۱۳۷۸-۱۳۸۰ انجام و نتایج حاملگی به دنبال لقاح آزمایشگاهی در ۴۸ خانم مورد بررسی قرار گرفت. ۲۵ نفر از خانمها دچار نارسایی زودرس تخمدان

4- In Vitro Fertilization-Embryo Transfer

5- Poor Responder

6- Premature Ovarian Failure

1- In Vitro Fertilization

2- Assisted Reproductive Technology

3- Oocyte donation

بودند. در حالیکه ۲۳ خانم فعالیت تخمدانی داشتند؛ ولی به دلیل پاسخ ضعیف تخمدانی، کاندید دریافت تخمک اهدائی بودند.

خانم‌های مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان دارای سن کمتر از ۴۰ سال و دچار آمنوره بودند و طی ۲ بار اندازه‌گیری، سطح FSH^۱ آنها بالای ۴۰ mIU/ml بود. در بین بیماران دچار نارسایی زودرس تخمدان، یک بیمار تحت عمل جراحی برداشتن دو طرفه تخمدانها قرار گرفته بود. خانم‌های پاسخ دهنده ضعیف، دارای سن بالای ۴۰ سال بودند؛ و علیرغم فعالیت تخمدانی، پاسخ ضعیف تخمدانی داشتند و در حین تحریک تخمک‌گذاری، تخمک مناسب جهت استفاده در روش‌های ART به دست نمی‌آمد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: بیماری زمینه‌ای نظیر دیابت و بیماری کلاژن واسکولر (CVD)^۲، مواردی که بارداری برای گیرنده تخمک با خطر همراه بود یا خانم‌هایی که همسران آنها مشکل فاکتور مردانه داشتند. در این مطالعه، برای بررسی وضعیت همسران دو گروه گیرندگان تخمک، دو نوبت اسپرم‌گرام انجام شد که نتایج آن طبیعی بود. افراد داوطلب دهنده تخمک دارای سابقه حاملگی قبلی بودند و سن آنها کمتر از ۳۵ سال بود (۱۶) و در زمان انجام مطالعه فاقد همسر بودند. کلیه خانم‌های دهنده تخمک از نظر آزمایشات هورمونی مرتبط با باروری و تست‌های عفونی HBSAg و anti-HIV بررسی شدند و جواب کلیه آزمایشات طبیعی بود. زوج‌های گیرنده تخمک و زنان دهنده از مراحل کار مطلع شدند و اطلاعات کافی به آنها داده شد و از آنان در رابطه با اهدای تخمک رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. با توجه به اهمیت هم‌زمانی دستیابی به تخمک با کیفیت مناسب از دهنده و بلوغ و ضخامت کافی اندومتر گیرنده در موفقیت برنامه اهدای تخمک (۱۷)، به منظور هم‌زمان‌سازی سیکل‌های دهنده با گیرنده تخمک

اهدایی از روش‌های زیر استفاده شد: در دهندگان اووسیت از پروتکل طولانی مدت^۳ استفاده شد. بدین صورت که تزریق ۵۰۰ μg آنالوگ GnRH^۴ به صورت زیرجلدی (Suprefact, Hoechst, Germany) از روز ۲۱ سیکل قبل شروع شد. زمانی که سیکل قاعدگی در فرد به وقوع پیوست از روز دوم سیکل قاعدگی، روزانه دو عدد آمپول ۷۵ IU HMG^۵ (Pergonal, Sereno, Italy) تزریق گردید. سپس زمانی که اندازه قطر فولیکول در شخص دهنده به ۱۸mm رسید، ۱۰۰۰۰ واحد HCG^۶ (دو عدد آمپول ۵۰۰۰ IU) (Organon, Holand) تزریق و ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG، عمل دریافت تخمک انجام شد. تخمک گرفته شده از فرد دهنده در آزمایشگاه با اسپرم شوهر فرد گیرنده با روش IVF لقاح و سپس جنین‌های حاصل به رحم گیرنده تخمک انتقال می‌یافت.

برای خانم گیرنده تخمک مبتلا به نارسایی زودرس تخمدانی، از ۲ روز قبل از شروع سیکل قاعدگی فرد دهنده تخمک، ۴mg استرادیول والرات (قرص ۲mg، ساخت کارخانه ابوریحان، ایران) روزانه شروع و سونوگرافی واژینال به طور سریال انجام شد. با افزایش رشد فولیکول در شخص دهنده، میزان استرادیول تجویزی برای فرد گیرنده افزایش یافته و به ۸-۶ mg در روز می‌رسید. سعی شد که تجویز استرادیول به طریقی باشد که ضخامت اندومتر در شخص گیرنده تخمک حداقل بیش از ۸mm باشد. از روز پس از تزریق HCG در فرد دهنده، برای شخص گیرنده تخمک، روزانه ۱۰۰mg پروژسترون عضلانی (آمپول ۵۰mg، ساخت کارخانه ابوریحان، ایران) تجویز شد. در بین روزهای ۳-۵ پس از شروع پروژسترون، انتقال جنین صورت گرفت. در بیماران با پاسخ ضعیف

3- Long protocol

4- Gonadotrophin Releasing Hormone

5- Human Menopausal Gonadotrophin

6- Human Chorionic Gonadotrophin

1- Follicular Stimulation Hormone

2- Collagen Vascular Disease

نتایج

در این مطالعه، ۲۵ خانم مبتلا به POF و ۲۳ خانم با پاسخ ضعیف تخمدانی با یکدیگر مقایسه شدند. علت نارسایی زودرس تخمدانی در ۲۴ خانم مبتلا به POF نامشخص بود و تنها در یک خانم به دلیل جراحی برداشتن هر دو تخمدان نارسایی تخمدانی ایجاد شده بود. تمامی ۲۳ خانم دارای پاسخ ضعیف تخمدانی، به تحریک تخمک‌گذاری در سیکل‌های قبل، پاسخ تخمدانی ضعیف داشتند. ۹/۹۷٪ خانمها مبتلا به ناباروری اولیه بودند و ۱/۲٪ ناباروری ثانویه داشتند. تمام خانم‌های مبتلا به POF، ناباروری اولیه داشتند در حالیکه یک خانم با پاسخ ضعیف تخمدانی، ناباروری ثانویه و ۲۲ خانم دیگر ناباروری اولیه داشتند. مدت زمان ناباروری در خانم‌های مبتلا به POF، $7/7 \pm 4/14$ سال و در خانم‌های دارای پاسخ ضعیف تخمدانی $9/5 \pm 5/35$ سال بود که بین دو گروه اختلاف آماری

تخمدانی، آماده‌سازی اندومتر مشابه بیماران POF بود. با این تفاوت که برای متوقف کردن فعالیت تخمدانی از روز ۲۱ سیکل قبل، آنالوگ GnRH تجویز شد و پس از شروع سیکل قاعدگی، استرادیول همانند بیمار POF آغاز شد و تجویز آن به همراه آنالوگ GnRH تا روز تزریق پروژسترون در فرد ادامه یافت.

۱۴ روز بعد از انتقال جنین، برای تشخیص حاملگی، میزان هورمون β HCG در سرم فرد گیرنده اندازه‌گیری شد. در صورت منفی بودن نتیجه آزمایش، مجدداً بعد از دو روز اندازه‌گیری تکرار می‌شد؛ اما در صورت مثبت بودن نتیجه آزمایش یک هفته بعد سونوگرافی ترانس واژینال برای مشاهده ساک حاملگی انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS و روش‌های آماری Mann-Whitney، χ^2 و t-test استفاده گردید و $P\text{-value} < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱- بررسی فراوانی متغیرها در دو گروه گیرنده تخمک دارای عملکرد تخمدانی و بدون آن در مراجعه‌کنندگان

به پژوهشکده رویان جهت دریافت تخمک اهدایی، ۱۳۷۸-۸۰

P- value	میانگین (M±SD)	فراوانی (تعداد)	فراوانی - میانگین	
			متغیر - گروه	
0/001	40/17±6/39	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	سن گیرنده تخمک (سال)
	31/36±5/36	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	
0/048	29/95±2/38	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	سن دهنده تخمک (سال)
	27/04±6/62	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	
0/988	9/39±2/01	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	ضخامت اندومتر (mm)
	9/40±2/06	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	
0/197	9/47±5/35	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	مدت ناباروری (سال)
	7/68±4/14	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	
0/0001	11/95±6/77	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	FSH (mIU/ml)
	50/33±29/71	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	
0/0001	10/91±5/42	23	پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی	LH (mIU/ml)
	28/60±16/60	25	بیمار با نارسایی زودرس تخمدان	

معنی‌داری وجود نداشت. میانگین سن در خانم‌های مبتلا به POF، $36 \pm 36/31$ سال و در خانم‌های دارای پاسخ ضعیف تخمدانی $39 \pm 6/17$ سال بود. ($P=0/001$) که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. متوسط سن در دهندگان تخمک برای خانم‌های مبتلا به POF $27/04 \pm 6/62$ سال و در اهداکنندگان برای خانم‌های دارای پاسخ ضعیف تخمدانی $28/29 \pm 2/95$ سال بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$). میانگین FSH و LH سرم در خانم‌های مبتلا به POF به ترتیب $50/33 \pm 29/71$ mIU/ml و $28/6 \pm 16/6$ mIU/ml و ضعیف تخمدانی، $11/95 \pm 6/77$ mIU/ml و $10/91 \pm 5/42$ mIU/ml بود که این اختلافات نیز از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P<0/01$). اختلاف دو گروه در متوسط ضخامت اندومتر در روز انتقال جنین (در گروه POF، $9/4 \pm 2/06$ mm و در گروه با پاسخ ضعیف تخمدانی، $9/29 \pm 2/01$ mm) و متوسط تعداد جنین‌های منتقل شده (در خانم‌های مبتلا به POF $3/48$ عدد و در خانم‌های دارای پاسخ ضعیف تخمدانی $3/52$ عدد جنین) از نظر آماری معنی‌دار نبود.

پس از انتقال جنین، ۷ خانم مبتلا به POF ($29/2\%$) و ۹ خانم با پاسخ ضعیف تخمدانی ($40/9\%$) باردار شدند که بین دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. در هیچ کدام از دو گروه سقط مشاهده نشد. در گروه POF یک حاملگی چندقلویی ($14/3\%$) و در گروه بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی، ۲ حاملگی دوقلویی ($22/2\%$) وجود داشت. میزان تولد زنده در هر دو گروه یکسان بود و در هیچ یک از دو گروه مرگ داخل رحمی جنین (IUFD)^۱ و حاملگی خارج از رحم (EP)^۲ مشاهده نشد. $28/6\%$ از خانم‌های حامله مبتلا به POF (۲ نفر از ۷ خانم باردار) و $22/2\%$ از خانم‌های دارای پاسخ ضعیف تخمدانی (۲ نفر از ۹ خانم باردار) زایمان زودرس

داشتند. کلیه خانمها، به علت نداشتن مانیتورینگ دقیق در اتاق زایمان و به دلیل پرخطر بودن زایمان آنها تحت عمل سزارین قرار گرفتند. از نظر عوارض ایجاد شده، هیچ‌کدام از خانمها دچار پرفشاری خون و مسمومیت حاملگی نشدند. ۲ خانم مبتلا به POF ($28/5\%$) از ۷ خانم حامله، مبتلا به دیابت حاملگی شدند؛ که تحت درمان با انسولین قرار گرفتند ولی در گروه خانم‌های با پاسخ ضعیف تخمدانی هیچ مورد دیابت حاملگی گزارش نشد. در گروه POF در یک خانم ($14/3\%$) تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR)^۳ ایجاد شد ولی در گروه خانم‌های با پاسخ ضعیف تخمدانی هیچ جنینی IUGR نبود.

بحث

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه میزان حاملگی با استفاده از تخمک اهدایی در طی سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی - انتقال جنین، در خانم‌های دارای عملکرد تخمدانی و بدون آن بود. در مطالعه حاضر، اختلاف معنی‌داری در میزان حاملگی متعاقب استفاده از تخمک اهدایی در خانم‌های پاسخ دهنده ضعیف (خانم‌های دارای عملکرد تخمدانی) و خانم‌های با نارسایی زودرس تخمدانی (خانم‌های فاقد عملکرد تخمدانی) وجود نداشت. نتایج ما مشابه مطالعه Lydic (۱۱)، Remohi (۱۳) و Sauer و همکاران (۱۵) بود. Lydic و همکاران، ۷۰ خانم کاندید استفاده از تخمک اهدایی را در طی سیکل‌های IVF-ET در دو گروه افراد مبتلا به نارسایی زودرس تخمدانی و بدون آن بررسی کردند و هیچ تفاوت معنی‌داری را در میزان حاملگی بالینی به ازای هر سیکل در دو گروه گزارش نکردند و نتایج را اینگونه توجیه کردند که تغییرات وابسته به سن در کیفیت تخمک، یک فاکتور اساسی در کاهش باروری وابسته به سن زنان است (۱۱). از سوی دیگر Romehi و همکاران با بررسی

1- Intra Uterine Fetal Death

2- Ectopic Pregnancy

3- Intra Uterine Growth Retardation

و مناسبترین سن برای زنان اهداکننده تخمک هم همین محدوده سنی است و نیز اثبات شده که زنان دارای قدرت باروری، تا سن ۴۰ سالگی معادل زنان جوانتر قادر به اهداء تخمک می‌باشند (۱۶)، بنابراین تفاوت سنی افراد دهنده تخمک در مطالعه حاضر خللی ایجاد نکرده است.

از سوی دیگر صرف نظر از وجود یا فقدان عملکرد تخمدان آنچه بیش از پیش نقش کیفیت تخمک را در باروری متعاقب اهدای تخمک، نشان می‌دهد این یافته است که در مطالعه ما بین دو گروه نارسایی زودرس تخمدانی و بیماران پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی در متوسط سن، اختلاف معنی‌دار بود؛ اما در نتایج باروری آنها اختلاف معنی‌داری دیده نشد که مجدداً می‌تواند موید این نکته باشد که آنچه با افزایش سن باعث کاهش باروری زنان می‌شود کیفیت تخمک است نه کیفیت اندومتر و با افزایش کیفیت تخمک با استفاده از تخمک اهدایی زنان جوان، می‌توان میزان باروری مشابهی را در بیماران مختلف، دارای عملکرد تخمدانی و یا دارای تخمدان نارسا و بدون عملکرد به دست آورد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی پژوهشکده رویان و کلیه پرسنل واحد درمان آن پژوهشکده، همچنین سرکار خانم دکتر الهام امیرچقماقی که ما را در این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نمائیم.

۳۹۷ گیرنده تخمک اهدایی دریافتند که سن گیرنده و اندیکاسیون استفاده از تخمک اهدایی، بر نتایج برنامه تخمک اهدایی اثر نمی‌گذارد (۱۳). Sauer و همکاران نیز با بررسی ۳۰۰ سیکل تخمک اهدایی که در آن خانمها بر اساس سن و علت استفاده از تخمک اهدایی گروه‌بندی شده بودند، دریافتند که بین گروهها از نظر تعداد تخمک دریافتی، تعداد جنین انتقالی، میزان لانه‌گزینی، حاملگی و زایمان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت؛ مگر خانمهایی که به دلیل شیمی‌درمانی^۱ کاندید استفاده از تخمک اهدایی بودند که در آنها سقط به گونه‌ی چشمگیری بیشتر بود و آنها اینگونه نتیجه‌گیری کردند که کاهش باروری مرتبط با سن در ارتباط با پیری تخمک بوده و به تغییر در قدرت پذیرش اندومتر ارتباطی ندارد (۱۵). در مطالعه حاضر نیز، چون اختلاف معنی‌داری در میزان بارداری در خانمهای دارای عملکرد تخمدانی و بدون آن متعاقب استفاده از تخمک اهدایی مشاهده نگردید، مشابه مطالعات یاد شده می‌تواند موید این نکته باشد که آنچه در کاهش باروری وابسته به سن در زنان مهم است، کیفیت تخمک می‌باشد که با استفاده از تخمک حاصل از زنان بارور جوان، می‌توان باروری را در گیرندگان تخمک، صرف نظر از سن و علت ناباروری آنها، افزایش داد. هر چند مطالعاتی نظیر مطالعه Saranti و همکاران (۱۲) نشان می‌دهد مسن شدن رحم نقش تعیین‌کننده در کاهش باروری وابسته به سن دارد. در مطالعه حاضر، اگرچه اختلاف معنی‌داری در سن افراد دهنده تخمک وجود داشت؛ اما چون میانگین سنی در هر دو گروه دهنده تخمک زیر ۳۰ سال بود

References

1- Poppe K., Velkeniers B. Thyroid and infertility. Verh K Acad Geneesk Belg. 2002;64(6): 389-99.

2- Geelhoed D.W., Nayembil D., Asare K., Schagen van Leeuwen J.H., van Roosmalen J. Infertility in rural Ghana. Int J Gynaecol Obstet. 2002;79

1- Chemotherapy

- (2):137-42.
- 3- Baczkowski T., Kurzawa R., Glabowski W. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. *Reprod Biol.*2004;4(1):5-22.
- 4- Letur-Konirsch H. Oocyte donation in France and national balance sheet (GEDO). Different European approaches. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32(2):108-15.
- 5- Klein J., Sauer M.V. Oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2002;16(3):277-91.
- 6- Sheffer- Mimouni G., Mashiach S.H., Dor J., Levran D, Seidman D.S. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum Reprod.*2002;17(10):2636-2640.
- 7- Sauer M.V., Paulson R.J. Oocyte and embryo donation. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1995;7(3): 193-8.
- 8- Talbert L.M. Oocyte donation. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1992;4(5):732-5.
- 9- Tarlatzis B.C., Pados G. Oocyte donation: clinical and practical aspects. *Mol Cell Endocrinol.*2000;30:161(1-2):99-102.
- 10- Sauer M.V. Pregnancy wastage and reproductive aging: the oocyte donation model. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1996;8(3):226-9.
- 11- Lydic M.L., Liu J.H., Rebar R.W., Thomas M.A., Cedars M.I. Success of donor oocyte in in vitro fertilization embryo transfer in recipients with and without premature ovarian failure. *Fertil Steril.*1996;65(1):98-102.
- 12- Saranti L., Allahi F., Olivennes F., Schwab B., Rongieres -Bertrand C. Fryd R. Results of oocyte donation in women with different indications, and therapeutic strategies. *Contracept Fertile Sex.* 1997;25(7-8):643-6.
- 13- Remohi J., Gartner B., Gallardo E., Yalil S., Simon C., Pellicer A. Pregnancy and birth rates after oocyte donation. *Fertil Steril.*1997;67(4): 717-23.
- 14- Sauer M.V., Paulson R.J., Lobo R.A. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod.*1996;11 (11):2540-3.
- 15- Sauer M.V., Paulson R.J., Ary B.A., Lobo R.A. Three hundred cycles of oocyte donation at the University of Southern California: assessing the effect of age and infertility diagnosis on pregnancy and implantation rates. *J Assist Reprod Genet.*1994;11(2):92-6.
- 16- Wong I.L., Legro R.S., Lindheim S.R., Paulson R.J., Sauer M.V. Efficacy of oocytes donated by older women in an oocyte donation programme. *Hum Reprod.*1996;11(4):820-3.
- 17- Michalas S., Loutradis D., Drakakis P., Kallianidis K., Milingos S., Deligeoroglou E., Aravantinos D. A flexible protocol for the induction of recipient endometrial cycles in an oocyte donation program. *Hum Reprod.*1996; 11(5):1063-6.